Machine Translated by Google

Andrew Wakefield, MB, BS, FRCS, FRCPath, er en akademisk gastroenterolog. Han dimitterede i medicin fra St. Mary's Hospital (en del af University of London) i 1981, hvor han forfulgte en karriere inden for gastrointestinal kirurgi med særlig interesse for inflammatorisk tarmsygdom. Han kvalificerede sig som Fellow af Royal College of Surgeons i 1985, og i 1996 blev han tildelt et Wellcome Trust Traveling Fellowship for at studere tyndtarmtransplantation i Toronto, Canada. Opdagelser gjort under hans arbejde i Canada førte ham til at vende tilbage til

Storbritannien for at fortsætte studiet af inflammatoriske tarmsygdomme såsom Crohns sygdom og colitis ulcerosa. I 1998, Dr. Wakefield og hans kolleger på Royal Free Hospital i London rapporterede en ny inflammatorisk tarmsygdom hos børn med udviklingsforstyrrelser såsom autisme; tilstanden blev senere kendt som autistisk enterokolitis. Han blev tildelt Fellowship of the Royal College of Pathologists i 2001. Dr. Wakefield er involveret i mange videnskabelige forskningssamarbejder i USA og i udlandet med fokus på de immunologiske, metaboliske og patologiske ændringer, der forekommer i inflammatoriske tarmsygdomme såsom autistisk enterokolitis, forbindelser mellem tarmsygdomme og

neurologisk skade hos børn, og den mulige sammenhæng mellem disse tilstande og miljømæssige årsager, såsom børnevacciner. I løbet af sit arbejde med udviklingsforstyrrelser hos børn, Dr. Wakefield blev i stigende grad overbevist om behovet for en forskningsorienteret, integreret biomedicinsk og uddannelsesmæssig tilgang til disse lidelser for at omsætte kliniske fordele for berørte børn til målbare udviklingsmæssige fremskridt; dette er det drivende mål for Thoughtful House Center for Children i Austin, Texas. Han har udgivet over 130 originale videnskabelige artikler, bogkapitler og inviteret videnskabelige kommentarer.

"That Paper"

Af Andrew Wakefield, MB, BS, FRCS, FRCPath

EARLY REPORT

Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

På 28. februar 1998, tolv Kolleger og jeg udgav en case-artikel i *The Lancet,* et respekteret medicinsk tidsskrift, som en "Early Report"1 . Artiklen beskrev de kliniske fund hos 12 børn med en autismespektrumforstyrrelse (ASF), der opstod i forbindelse med en mild til moderat betændelse i tyktarmen (colitis). Dette var ledsaget af hævelse af lymfekirtlerne i tarmvæggen (lymfoid nodulær hyperplasi), overvejende i den sidste del af tyndtarmen (terminal ileum). Samtidig forbandt forældre til 9 børn debut af symptomer med MFR-eksponering, hvoraf 8 blev rapporteret i den originale artikel (se også Child PH's historie på følgende side). Betydningen af disse fund er blevet overskygget af misforståelser, vildledning og en samordnet, systematisk indsats for at miskreditere arbejdet. Denne indsats, og specifikt klagen fra en freelancejournalist og et intenst politisk ønske om at undergrave undersøgelsen af spørgsmål om vaccinesikkerhed og juridisk klage over vaccineskader, kulminerede i den længstvarende og dyreste egnethedssag, der nogensinde er blevet indbragt for Storbritanniens medicinske regulator, General Medical Council. På nuværende tidspunkt er beviserne inde, og resultatet afventes. Nu, og først nu, med al den samtidige dokumentation tilgængelig, er det på tide at gennemgå både den originale artikel og dens arv.

Baggrund

Fra slutningen af 1980'erne publicerede mit team på Royal Free Medical School, Inflammatory Bowel Disease Study Group, udførligt om mulige årsager til og mekanismer for inflammatorisk tarmsygdom (f.eks. Crohns sygdom). Dette involverede undersøgelse af en mulig årsagssammenhæng mellem mæslinger og mæslingevaccine. I maj 1995 begyndte forældre at kontakte mig med historien om, at deres normalt udviklede barn var regredieret til autisme eller en autismelignende tilstand, med debut i de fleste tilfælde kort efter MFR-vaccinen. Omkring samme tid havde børnene udviklet kroniske gastrointestinale (GI) symptomer svarende til dem, der blev beskrevet af Dr. Lenny Gonzalez i juli 2009-udgaven af *The Autism File2.* På trods af hvad der ofte var invaliderende tarmsymptomer, hvoraf mange tydede på mavesmerter, var få af disse børn blevet undersøgt fysisk, endsige undersøgt.

Omtalen af MFR-vaccinen havde ofte fremmedgjort forældre yderligere fra deres barns sundhedspersonale. Mange læger tilskrev symptomernes begyndelse tilfældigheder og var tilfredse med at lade det være ved det. Omvendt blev der på Royal Free udarbejdet en systematisk plan for klinisk pleje og forskning for at hjælpe berørte børn.

Den første rapport om disse børn udkom i februar 1998. Formålet med denne artikelserie er at gennemgå *The Lancet*

GENOPTRYKT MED TILLADELSE © THE AUTISM FILE

Machine Translated by Google

Barn *PHs historie, som oprindeligt fortalt af hans mor, gjorde ikke nævne MMR som årsagen. Atten måneders normal udvikling blev efterfulgt af regression, hvilket gav anledning til det, som flere læger kaldte "sekundær autisme". Tab af udviklingsmæssige milepæle blev ledsaget af tab af koordination (han kunne ikke længere kaste og gribe en bold), hans gang blev "akavet og stiv som en gammel mand", og han kunne ikke længere gå fra at sidde til at stå uden hjælp. Han mistede de tyve ord, han havde lært, og udviklede sekundær fækal inkontinens. I atten måneders alderen begyndte alvorlige episoder med mavesmerter, der var forbundet med skrig og at trække knæene mod brystet. Han udviklede et mønster af kronisk tynd afføring med ufordøjet mad fra toårsalderen. Han gik fra den 97. percentil for vægt ved 1-årsalderen til den 50. ved 2-årsalderen. Hans kost gik fra at være varieret til meget begrænset, bestående af raffinerede kulhydrater og mindst ti 200 ml kartoner appelsinsmagsdrik om dagen.

Hvad barn PHs mor ikke fortalte os i 1996 var, at **hun samtidig også havde forbundet sin søns problemer med MFR-vaccinen.** Vores beskrivelse af dette barn i *The Lancet* gentog trofast debut af symptomer efter en episode med mellemørebetændelse, som hans mor havde rapporteret, men nævnte ikke MMR-vaccinen. Årsagen til denne uoverensstemmelse i fortællingen giver en værdifuld lektie: Reaktionen fra de efterfølgende læger på antydningen af, at MMR kunne have været involveret, varierede fra nedladende afvisende til direkte fjendtlig.

At nævne vaccinen begyndte at påvirke deres evne til at få hjælp til deres søn negativt. Da de ankom til Royal Free Hospital, havde faderen opfordret sin kone til ikke at nævne MFR-vaccinen igen for at undgå diskrimination fra læger, der anså hende for at være sindssyg.

Således var et potentielt vigtigt element i dette barns kliniske historie blevet ødelagt af arrogance hos dem, der "vidste bedre".

*Initialerne er blevet ændret.

Myter: The Lancet-artiklen

ÿ **blev finansieret af Retshjælpsnævnet (LAB)4**

Falsk – Der blev ikke brugt en eneste øre af LAB-pengene på *The Lancet* -artiklen. Der blev ydet en LAB-bevilling til en separat virusdetektionsundersøgelse. Sidstnævnte undersøgelse, der blev afsluttet i 1999, afslører finansieringskilden. *Lancet* -artiklen var blevet indsendt til offentliggørelse, før LAB-bevillingen overhovedet var tilgængelig.

ÿ **Min involvering som medicinsk ekspert blev holdt "hemmelig"5**

Falsk – mindst et år før udgivelsen, mine senior medforfattere6 , institutlederen og dekanen for det medicinske fakultet7 , og hospitalets administrerende direktør blev informeret af mig. Denne kendsgerning blev også rapporteret i den nationale presse 15 måneder før offentliggørelsen8 .

ÿ **børn blev "sourcet" af advokater for at sagsøge vaccineproducenter5**

Falsk – Børn blev henvist, evalueret og undersøgt udelukkende på baggrund af deres kliniske symptomer efter henvisning fra barnets læge9 .

ÿ **børn var part i retssager10**

Falsk – på det tidspunkt, hvor sagen blev henvist til Royal Freedom, det tidspunkt, der var relevant for deres optagelse i *The Lancet* -artiklen, var ingen af børnene part i sagen.

ÿ **Jeg havde en ikke-oplyst interessekonflikt11**

Falsk – *The Lancets* politik for offentliggørelse på det tidspunkt blev fulgt til punkt og prikke. Dokumentation bekræfter, at redaktionen på *The Lancet* var fuldt ud klar over, at jeg arbejdede som ekspert i MMR-retssager i god tid før avisens udgivelse12.

ÿ **havde ikke godkendelse fra den etiske komité (EC)5**

Falsk – Det forskningselement i artiklen, der krævede en sådan godkendelse, detaljeret systematisk analyse af børns tarmbiopsier, var dækket af den nødvendige EU-godkendelse13.

ÿ **Jeg "fikserede" data og rapporterede kliniske fund forkert14**

Falsk – Der er absolut intet grundlag i fakta for denne påstand, og den er blevet afsløret som falsk15.

ÿ **resultaterne er ikke blevet uafhængigt replikeret12**

Falsk – De vigtigste fund vedrørende LNH og colitis hos børn med ASD er blevet uafhængigt bekræftet i 5 forskellige lande16.

ÿ **er blevet trukket tilbage af de fleste forfattere17**

Falsk – 11 ud af 13 forfattere trak fortolkningen af, at MMR er en mulig udløser for det beskrevne syndrom tilbage. Dette er fortsat en mulighed, og en mulighed kan ikke trækkes tilbage.

ÿ **værket er miskrediteret18**

Falsk – De, der forsøger at miskreditere værket, har støttet sig til ovenstående myter. De fund, der er beskrevet i artiklen, er nye og vigtige19.

Machine Translated by Google

Arven fra The Lancet-artikel

Den første demonstration af tarmpatologi ved ASD

Gastrointestinale symptomer er almindelige hos børn med autisme, og disse symptomer er ofte forbundet med tarmbetændelse.

Behandling af gastrointestinal inflammation kan føre til symptomatisk forbedring af både gastrointestinale og adfærdsmæssige symptomer21.

Den første demonstration af unormal vitamin B12-metabolisme hos personer med autismespektrumforstyrrelser

Nu genstand for store kliniske og forskningsmæssige aktiviteter inden for autisme, lige fra undersøgelse af genetiske forskelle i B12/folatmetabolisme til behandling med aktive former af B12.

Det første studie, der rapporterer en genoptagelseseffekt af en vaccine indeholdende mæslinger (MCV)

Opfølgning indikerer, at tarmbetændelse er signifikant værre hos børn med ASD, der får genoptaget behandling, end hos børn, der kun får én mæslingsholdig vaccine (MCV)22.

Første undersøgelse, der søger bevis for en mitokondriel lidelse ved måling af laktat: pyruvat i cerebrospinalvæske

"Mito"-lidelser synes at være almindelige hos børn med autismespektrumforstyrrelser og kan være erhvervede. Den amerikanske regering indrømmede, at vacciner udløste autisme hos Hannah Poling, et barn med "mito"-lidelse24.

avisen for hvad den var, hvad den sagde og ikke sagde, og at undersøge avisens arv i lyset af efterfølgende begivenheder.

Studiedesign

Lancet -artiklen – den første i en række relaterede artikler – er en **caseserie:** Dette er eksplicit angivet i artiklens første linje: "...en sammenhængende serie af børn med kronisk enterokolitis og regressiv udviklingsforstyrrelse"1 .

Et typisk eksempel på, hvordan grundlæggende epidemiologiske lærebøger definerer og beskriver en caseserie, findes i Hennekens og Buring3 :

> "Case-seriestudier **beskriver** oplevelsen af en enkelt patient eller en **gruppe patienter** med en **lignende diagnose.** " Denne type undersøgelser, hvor typisk en skarp kliniker identificerer **et usædvanligt træk ved en sygdom** eller en patients historie, kan føre til **formulering af en ny hypotese ...** På det tidspunkt kan en analytisk undersøgelse (oftest ved hjælp af en case-control-tilgang) udføres for at undersøge mulige årsagsfaktorer.” [fremhævet]

Det afgørende designtræk, der adskiller **caseserien** fra andre designs, er dens manglende krav om at udvælge deltagere på baggrund af enten eksponering (f.eks. MMR) eller det interessante resultat (f.eks. autisme). En caseserie kræver ikke – og bør ikke anvende – strenge inklusions- eller eksklusionskriterier. Den bør snarere fungere ved at observere lignende præsentationer i patientgrupper, der synes at dele andre fællestræk, for at fremsætte hypoteser, der senere kan testes i den passende studiedesignramme (f.eks. et **case-control-** studie).

Lancet -artiklen gør præcis, hvad kræves af en caseserie. Den angiver straks, hvad rapporten har til formål: ingen specifik udviklingsforstyrrelse blev angivet, ingen særlige træk eller tidspunkt for debut var påkrævet, ingen specifik initial eksponering var nødvendig, intet specifikt udfald blev forudsagt, og ingen årsagssammenhæng blev påstået.

Det er værd at bemærke, at vi er blevet kritiseret for ikke at have kontrolgrupper i undersøgelsen; det vil sige, at udviklingsmæssigt normale børn er inkluderet med henblik på sammenligning. Selvom kontroller normalt ikke er en del af en

I case-serien gik vi ud over, hvad der normalt ville være nødvendigt, og *inkluderede* kontrolpersoner – 19 aldersmatchede børn (5 til mikroskopisk undersøgelse af væv og 14 til måling af methylmalonsyre [MMA] i urinen). Dette ville have været tydeligt ved en korrekt aflæsning af papir.

Endelig laver Hennekens og Buring3 Det afgørende punkt er, at formålet med en caseserie er at **generere nye hypoteser** om potentiel årsagssammenhæng. Den er **ikke** designet til at undersøge mulig årsagssammenhæng. *Lancet* -artiklen var hypotesegenererende; den stimulerede en række efterfølgende artikler – sjældent, om nogensinde, anerkendt af kritikere – der bekræftede og karakteriserede tarmsygdommen som ny, relativt hyppig og potentielt behandlingsbar og afprøvede ideer om årsagssammenhæng19.

Blandt kritikerne har der været en vis forvirring på dette punkt, hvilket f.eks. er tydeligt i en bredt citeret analyse af artiklen af professor Trisha Greenhalgh20, der rejser og forsøger at besvare en række spørgsmål, herunder:

Var forskningshypotesen klart formuleret?

Hun bemærker: "Artiklen fremsætter slet ikke en forskningshypotese." Dette er helt sandt. Case-serier hverken er påkrævet eller forventet at gøre det. Efter at have fastslået, at der ikke var nogen hypotese, fortsætter professor Greenhalgh med at stille det alternative spørgsmål:

GENOPTRYKT MED TILLADELSE © THE AUTISM FILE

Machine Translated by Google

Var dette design en passende måde at teste forskningshypotesen på?

Hun konkluderer, at studiedesignet ikke var en passende måde at teste "forskningshypotesen" på. Men da hun allerede har identificeret det faktum, at der ikke blev formuleret nogen hypotese, rejser hun snarere spørgsmålet om, hvilken hypotese studiet ikke var designet til at teste.

Det bliver hurtigt klart, at det var *hende* hypotese, som studiet ikke testede. Hendes konklusion om, at "studiedesignet ikke var i stand til at bevise [MMR]-forbindelsen på den ene eller anden måde" er naturligvis fuldstændig korrekt, som vi allerede havde angivet i artiklen på side 641, afsnit 2, linje 1 og **21 :**

> "Vi påviste ikke en sammenhæng mellem vaccinen mod mæslinger, fåresyge og røde hunde og det beskrevne syndrom..."

og afsnit 5, linje 4-6:

> Yderligere undersøgelser er nødvendige for at undersøge dette syndrom og dets mulige relation til vaccinen.

Professor Greenhalgh vover sig endda længere ude af kurs, da hun spørger:

Blev studiets konklusioner understøttet af dataene?

Det er ikke klart, om professor Greenhalgh henviser til *forfatternes* konklusioner – dvs. at dataene ikke viser en årsagssammenhæng mellem lidelsen og MMR-eksponering, og at yderligere forskning er nødvendig, eller om hun spørger, om dataene understøtter hendes egen hypotese. I førstnævnte tilfælde understøtter dataene tydeligt vores konklusioner.

Ikke overraskende understøtter de ikke professor Greenhalghs hypotese – at MMR forårsager det beskrevne syndrom.

Hun fortsætter:

Hvis svaret på [spørgsmålet ovenfor] er "nej", ville et mere robust studiedesign så have været praktisk muligt for at teste studiets hovedhypotese?

Efter at have indført sin egen hypotese, besvarer professor Greenhalgh hendes spørgsmål med et rungende "ja". At hun tilsyneladende er tilfreds, baseret på

Det, der kun kan beskrives som en fuldstændig misforståelse af *The Lancet* -undersøgelsens design, er bekymrende. Til gengæld er det alarmerende, at Sundhedsministeriet (hvis hjemmeside via National Health Service Executive henviste folk til hendes analyse) ikke har forstået den potentielle indvirkning, som dette dybt mangelfulde dokument har på mange tusinde bekymrede forældres opfattelser.

Trods professor Greenhalghs tåbeligheder bør man aldrig undervurdere vigtigheden af case-serien som udgangspunkt for medicinsk opdagelse. Det er den gennemprøvede metode til beskrivelse af menneskelige sygdomssyndromer, herunder Kanners autisme, Aspergers syndrom og Hellers sygdom (disintegrativ lidelse). Et sidste ord om sagen støtter dette perspektiv:

> "Kliniske situationer, hvor en caserapport eller caseserie er en passende type undersøgelse, omfatter følgende: en læge bemærker, at to babyer født på hans hospital mangler lemmer (fokomelier). Begge mødre havde taget et nyt lægemiddel (thalidomid) tidligt i graviditeten. Lægen ønsker at advare sine kolleger verden over om muligheden for lægemiddelrelaterede skader så hurtigt som muligt (McBride, i The Lancet 1961). Enhver, der mener, at 'hurtige og beskidte' caserapporter aldrig er videnskabeligt begrundede, bør huske dette eksempel."

Og kilden til dette uvurderlige råd? Dr. Trisha Greenhalgh, forfatter til "Sådan læser du en artikel"24.

"Sammentræf"

Tilfældighed – ofte den første udvej for skeptiske læger – refererer i denne sammenhæng til den tilfældige forekomst af autistiske symptomer, der identificeres i løbet af barnets andet leveår, omtrent samtidig med at MMR gives. Tilfældighed fremføres ofte som en forklaring på forældrenes historie, men er en konklusion, der kun bør drages, efter at diagnostisk due diligence har udelukket alternative årsager til neurologisk forværring hos et barn. Der bør lægges stor vægt på forældrenes historie, og

> **Der bør lægges stor vægt på forældrenes historie, og praksissen med at påstå sammenfald uden først at udelukke mulige årsager har ingen plads i klinisk medicin.**

Praksissen med at påstå sammenfald uden først at udelukke mulige årsager har ingen plads i klinisk medicin. Hvor en infektion som herpes simplex eller Epstein-Barr-virus (mono) er gået forud for autistisk regression, viser den medicinske litteratur, at der er foretaget omfattende test, årsagen er identificeret, og barnet er behandlet i overensstemmelse hermed25. I modsætning hertil er der gjort få, om nogen, forsøg på at undersøge børn passende, når MFR-vaccination er gået forud for autistisk regression. Tilfældet med Bailey Banks er et af de sjældne tilfælde, hvor dette er blevet gjort, og for hvem den amerikanske vaccinedomstol fastslog, at MFR forårsagede hans **ASD26.** Baileys MR-scanning, udført 16 dage efter MMR for encefalopati, afslørede abnormiteter i hjernens myelin, der stemmer overens med akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM), en autoimmun hjernebetændelse, der kan følge efter mæslinger eller en mæslingevaccine.

Lærdommen er, at der bør gøres alt for at evaluere børn under deres regression, da abnormiteter i hjernens myelin, som i tilfældet med ADEM, kan være forbigående og ikke tydelige på en MR-scanning foretaget to år efter eksponering. Det faktum, at forældrene til *The Lancet*- børn beskrev tab af fækal og/eller urininkontinens i fire tilfælde og ataksi (klodsethed) i seks – sidstnævnte var en rapporteret bivirkning af MFR-vaccinen27 – er mere end tilstrækkelig indikation for en grundig neurologisk undersøgelse. Historien om regression med tab af erhvervede færdigheder hos et tidligere normalt eller næsten normalt barn bør ringe alarmklokkerne og igangsætte en systematisk tilgang til differentialdiagnose.

Det var med dette i tankerne, at professor Walker-Smith, en af verdens førende pædiatriske gastroenterologer og seniorforfatter af *The Lancet*- artiklen, skrev i 1997:

GENOPTRYKT MED TILLADELSE © THE AUTISM FILE

Machine Translated by Google

Genudfordring med en mæslingsvaccine

Barn RT* blev overvåget nøje i sit første år på grund af bred næsebro. Han blev udskrevet fra opfølgningsafdelingen som udviklingsmæssigt og fysisk normal i en alder af 15 måneder. Han fik senere en enkelt mæslingevaccine, hvorefter han holdt op med at "cruise" rundt om møbler og begyndte at kravle. Hans indlæringsevne stagnerede, og i en alder af 20 måneder havde han mistet ordene; kort efter holdt han helt op med at tale. Generel sygdom udviklede sig i hans andet år med øre-, bryst- og halsinfektioner samt diarré med mavesmerter. Ifølge hans mors historie "forsvandt" han to uger efter en MFR-vaccine, i en alder af 4,5 år, og "mistede alle færdigheder og kommunikationsevner". Mens han i en alder af 10 måneder havde været i stand til at bygge et tårn af klodser, faldt hans legefærdigheder til det punkt, hvor "han nu var fortabt i forhold til, hvad han skulle stille op med dem". Derudover blev han klodset, begyndte at slå med hovedet og udviklede gentagne adfærdsmønstre.

Han mistede sine selvhjælpsevner; for eksempel kunne han før MFR-boostervaccinen spise sig selv med en ske, bagefter kunne han ikke engang holde en kop længere.

Historien om Child RT's mave-tarmproblemer er også lærerig. Hans journaler angiver: "Diarréen blev et problem i alderen 1-1½ år [efter hans ene mæslingevaccine]... den indeholder generelt ufordøjet mad. Hans diarré blev betydeligt værre fra 4½ år [efter hans MFR-vaccination]..."

Manglende trivsel, et kardinaltegn på pædiatrisk inflammatorisk tarmsygdom, fremgik tydeligt af lægens journal; han blev rapporteret at "falde fra percentilerne". Denne manglende trivsel fortsatte og tog endnu et fald samtidig med, at hans diarré blev værre, hvor det blev registreret, at hans vægt var faldet fra den 9. til den 2. percentil.

Yderligere undersøgelse af genudfordring af MFR-vaccinen er i øjeblikket i gang.

*Initialerne er blevet ændret.

Læste de avisen?

Ari Brown, læge

Talsmand for American Academy of Pediatrics og Immunization Action Coalition

"Denne mangelfulde undersøgelse konkluderede, at stigningen i autisme var relateret til at give kombinationsvaccinen med mæslinger-fåresyge-røde hunde (MMR)."31

Professor Sir Michael Rutter, FRS

Ekspertvidne fra anklagemyndigheden GMC, ekspertvidne på vegne af MMR-vaccineproducenter

"Offentliggørelsen af en undersøgelse, der hævdede en tilfældig sammenhæng mellem vaccinen mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) og autismespektrumforstyrrelser (ASF), udløste en ophedet debat..."32

Professor Eric Fombonne

Ekspertvidne på vegne af MMR-vaccineproducenter

"Nylige rapporter hævder at have identificeret en anden variant af autisme (kaldet 'autistisk enterokolitis') hos børn, der er henvist til en gastroenterologisk afdeling. Hypotesen har involveret 3 separate påstande: 1) at en ny fænotype af autisme forbundet med udviklingsmæssig regression og gastrointestinale symptomer er opstået som følge af vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde..."33

"[Disse børn] har ikke gennemgået den grad af undersøgelse, som vi ville anse for tilstrækkelig for et barn, der præsenterer sig med en så ødelæggende tilstand."28

Trods tydelige neurologiske symptomer, På trods af at sygdommen startede tæt på en viruseksponering, og på trods af yderligere fysiske symptomer såsom smerter og diarré, overgik en diagnose af autisme behovet for alt andet end minimal undersøgelse foretaget af "mainstream" autismebehandlere for størstedelen af disse børn.

Tilfældighed og genudfordring

Hvor et barn med regressiv autisme har modtaget mere end én dosis af en mæslingsholdig vaccine (MCV), forværring af eksisterende symptomer og/eller eller tilbagefald af forbigående symptomer forbundet med den første dosis rapporteres ofte. Når det er korrekt dokumenteret, accepterer Institute of Medicines Vaccine Safety Committee "re-challenge"-effekten som bevis for årsagssammenhæng29. For at undersøge dette i forbindelse med MMR og *autistisk enterokolitis* og for at overvinde bekymringen om forældres erindring om begivenheder, der kan være forekommet mange år tidligere, udførte vi en undersøgelse, der sammenlignede sværhedsgraden af tarmbetændelse mellem børn, der én gang var vaccineret, og dem, der to gange var vaccineret med en MCV. Vores hypotese var, at sygdommen skulle være mere alvorlig hos dem, der var blevet eksponeret to gange, hvis sygdommen var forårsaget af vaccinen22. Der var en signifikant højere prævalens af aktiv kronisk colitis

Trods tydelige neurologiske symptomer, trods den korte debuttid i forhold til en viruseksponering, og trods yderligere fysiske symptomer såsom smerter og diarré, overgik en diagnose af autisme behovet for alt andet end minimal undersøgelse foretaget af "mainstream" autismebehandlere for størstedelen af disse børn.

GENOPTRYKT MED TILLADELSE © THE AUTISM FILE

Machine Translated by Google

(involverende pusdannende celler) hos de børn, der fik en MFR- eller MR-booster, sammenlignet med dem, der kun fik én dosis, hvilket understøtter en årsagssammenhæng. Denne tilsyneladende genoptagelseseffekt undersøges i øjeblikket i en stor population af amerikanske børn for at se, om fundet er reproducerbart.

Flittig videnskab

Jagten på præcision kan blive et gidsel for lykken, som den mikroskopiske analyse af *The Lancet* -børnevæv skulle bevise. Der er få mennesker i verden med professor Walker-Smiths viden om de mikroskopiske forekomster af inflammatorisk tarmsygdom hos børn. Således gik det til, at professor Walker-Smith, i mangel af en pædiatrisk patolog med ekspertise på dette område på Royal Free, foretog en ugentlig gennemgang af sine patienters væv og identificerede, at sygdommen blev overset hos nogle børn. For at reducere denne risiko og standardisere rapporteringen af ASD-børnenes biopsier blev alt væv efterfølgende undersøgt af en enkelt ledende patolog med ekspertise i tarmsygdomme. Hans fund blev registreret i en specialdesignet journal for at dokumentere specifikke træk ved vævsskade30. Denne registrering dannede grundlag for det, der efterfølgende blev rapporteret i *The Lancet.* Få case-serier når dette præcisionsniveau.

I hænderne på en person, der var fast besluttet på at miskreditere arbejdet, blev uoverensstemmelser mellem den rutinemæssige kliniske rapport (som f.eks. kan være kommet fra en patolog med interesse i hjernesygdomme eller gynækologisk patologi) og den standardiserede ekspertanalyse imidlertid falsk rapporteret i de nationale medier som "korrektur" af dataene. Jeg blev specifikt beskyldt for dette31, selvom jeg ikke havde nogen rolle i at bedømme anmeldelserne. Det er bemærkelsesværdigt, at der trods fem års undersøgelse fra GMC ikke er rejst anklage om videnskabelig svindel mod nogen af de tiltalte. Påstanden om svindel blev fremsat af Brian Deer, den samme freelancer, der havde indledt GMC-undersøgelsen, og fortsatte sin litani af falske påstande. Der er slet ingen beviser for, at dataene var blevet "korrekt", som det blev påstået, og den pågældende avis har undladt at fremlægge nogen, på trods af en anmodning om det fra Press Complaints Commission.

Den skade, der er påført mit og mine kollegers omdømme, samt den personlige pris for at forfølge et gyldigt videnskabeligt spørgsmål, mens man sætter patienternes interesser over alle andre, er ubetydelig sammenlignet med den indvirkning, disse usandheder har på børnenes adgang til passende og nødvendig pleje.

Paradoksalt nok har prisen for flittig videnskab været en overskrift, der proklamerer svindel. Der er ingen tvivl om, at det tilsigtede mål – at forstærke den falske overbevisning om, at arbejdet er miskrediteret – har virket for nogle.

Den skade, der er sket

Skaden på mit og mine kollegers omdømme, såvel som den personlige pris for at forfølge et gyldigt videnskabeligt spørgsmål, mens man sætter patienternes interesser over alle andre, er ubetydelig sammenlignet med virkningen af disse usandheder på børnenes adgang til passende og nødvendig pleje. Min erfaring er ment som et kynisk eksempel for at afskrække andre. Som følge heraf vil mange læger i Storbritannien og USA ikke risikere at yde den pleje, disse børn har ret til. Der er en udbredt og åbenlyst bias mod finansiering og offentliggørelse af dette arbejde, og jeg er blevet udelukket fra at præsentere på møder efter instruks fra den sponsorerende organisation.

medicinalvirksomhed. Det har været en effektiv øvelse i PR og salg af aviser. Men det vil mislykkes – det vil mislykkes, fordi naturen ikke kan bedrages.

Det har altid været et privilegium at arbejde med disse børn og deres familier. Det er mit håb, at tidevandet inden alt for længe vender, og at min lærer og mentor, professor Sir Stanley Peart, FRS, desuden vil indse, at jeg aldrig har svigtet hans undervisning.

I den næste udgave af *The Autism File* vil Dr. Wakefield fortsætte sin analyse af “That Paper” og dens eftermæle.

 GENOPTRYKT MED TILLADELSE © THE AUTISM FILE

Machine Translated by Google

Referencer

[1] Wakefield, A. et al., Ileal lymfoid nodulær hyperplasi, uspecifik colitis og gennemgribende udviklingsforstyrrelse hos børn. *The Lancet* 1998;351:637-641.

2 Gonzalez L., Gastrointestinal patologi ved autismespektrumforstyrrelser: Den venezuelanske oplevelse. *The Autism File.* 2009;32:34-37.

3 Hennekens C., Buring, J. (1987) *Epidemiologi i medicin.* Mayrent, SL (red.), Lippincott, Williams og Wilkins.

[4] Påstand fra Brian Deer til *The Lancet* -redaktør Richard Horton, februar 2004 og januar 2008. General Certificate of School Education (GCSE) biologieksamen (højere niveau). Assessment and Qualifications Alliance. http://www.aqa.org.uk/ (hjemmeside). Se også: http://www.ageofautism.com/2009/06/poisoning-young-minds.html

[5] *Sunday Times.* Februar 2004.

[6] Korrespondance mellem Dr. Wakefield og professor Walker-Smith, 3. februar 1997 og 20. februar 1997.

[7] Korrespondance mellem Dr. Wakefield og professor AJ Zuckerman, 24. marts 1997.

8 "'Et skud i mørket." *The Independent,* 27. 1997.

9 Erklæring fra Walker-Smith J. *The Lancet* 2004;363:822-823.

[10] *Sunday Times.* Februar 2004 og januar 2008. General Certificate of School Education (GCSE) Biologieksamen (højere niveau). Assessment and Qualifications Alliance. http://www.aqa.org.uk/ (hjemmeside). Se også http://www.ageofautism.com/2009/06/forgiftning-af-unge-sind.html

[11] *Sunday Times.* Februar 2004. Også Horton R., *The Lancet* 2004;363:820-821.

[12] Moody J., Klage til GMC mod Horton R., Zuckerman A., Pegg M. og Salisbury D. (verserende).

13 Godkendelse af Komitéen for Etisk Praksis 162/95. Godkendelsesdato 5. september 1995. Carroll, M. til Walker-Smith, J.

[14] *Sunday Times.* 22. februar 2009.

[15] Klage til Pressens Klagenævn. Wakefield vs. Deer og *Sunday Times.* (se www.cryshame.org).

16 Ud over Storbritannien: Gonzalez, L., et al., Endoskopiske og histologiske karakteristika ved fordøjelsesslimhinden hos autistiske børn med gastrointestinale symptomer. *Arch Venez Pueric Pediatr,* 2005;69:19-25. Og Balzola, F., et al., Panenterisk IBD-lignende sygdom hos en patient med regressiv autisme vist for første gang ved trådløs kapselenteroskopi: Endnu en brik i puslespillet af tarm-hjerne-syndromet? *American Journal of Gastroenterology,* 2005. 100(4): s. 979-981. Og Krigsman, A., et al., http://www.cevs.ucdavis.edu/Cofred/Public/Aca/Web Sec.cfm?confid=238&webid=1245 (sidst tilgået juni 2007) (artikel indsendt til offentliggørelse) Og Balzola, F., et al., Autistisk enterokolitis: Bekræftelse af en ny inflammatorisk tarmsygdom i en italiensk patientkohorte. *Gastroenterologi* 2005;128(Suppl. 2);A-303. Og Galiatsatos, P., et al., Autistisk enterokolitis: Fakta eller fiktion. *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2009;23:95-98.

17 Horton R.s vidneudsagn til General Medical Council; Horton R.s udtalelse, *The Lancet* 2004;363:820-821.

[18] http://briandeer.com/mmr/lancet-retraction.htm

19 Horvath K., et al., Høj prævalens af gastrointestinale symptomer hos børn med autismespektrumforstyrrelse (ASF). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 31:S174. Og Melmed, R., et al., Metaboliske markører og gastrointestinale symptomer hos børn med autisme og relaterede lidelser. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 31:S31–S32. Og Horvath, K. og Perman, J., Autistisk lidelse og gastrointestinal sygdom. *Current Opinion in Pediatrics* 2002, 14:583–587. Og Furlano, R., et al., Kvantitativ immunhistokemi viser kolonepitelpatologi og ÿÿ-T-celleinfiltration ved autistisk enterokolitis. *J Pediatrics* 2001;138:366-372. Og Torrente, F., et al., Enteropati med T-celleinfiltration og epitelial IgG-aflejring ved autisme. *Molecular Psychiatry.* 2002;7:375-382. Og Torrente, F. et al., Fokalforstærket gastritis ved regressiv autisme med træk, der adskiller sig fra Crohns og Helicobacter pylori gastritis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;4:598-605. Og Ashwood, P. et al., Intestinale lymfocytpopulationer hos børn med regressiv autisme: Bevis for omfattende mukosal immunopatologi. *J. Clin. Immunol.* 2003;23:504-517. Og Ashwood. P., et al., Spontane mukosale lymfocytcytokinprofiler hos børn med regressiv autisme og gastrointestinale symptomer: Mukosal immunaktivering og reduceret modregulerende interleukin-10. *Journal of Clinical Immunology.* 2004:24:664-673. Og Wakefield, A., Entero-colon encephalopati, autisme og opioidreceptorligander. *Alimentær farmakologi og terapi.* 2002;16:663-674. Og Uhlmann, V., et al., Potentiel viral patogen mekanisme for ny variant af inflammatorisk tarmsygdom. *Molekylær patologi* 2002;55:84-90. Og Sabra. A., et al., Ileal-lymfoid-nodulær hyperplasi, uspecifik colitis og gennemgribende udviklingsforstyrrelse hos børn. *The Lancet,* 1998;352:234-235. Og Sabra, A., et al., Sammenhæng mellem ileal-lymfoid-nodulær hyperplasi (ILNH), fødevareallergi og CNS-udvikling: evidens for en ikke-IgE-association. *Ann Allergy Asthma Immunol,* 1999;82:8. Og Valicenti-McDermott M., et al., Hyppighed af gastrointestinale symptomer hos børn med autismespektrumforstyrrelser og association med familiehistorie med autoimmune sygdomme. *Udviklings- og adfærdspædiatri.* 2006;27:128-136. Og Richler, J., Luyster, R., Risi, S., Hsu, Wan-Ling, Dawson, G., Bernier, R., et al., Er der en 'regressiv fænotype' af autismespektrumforstyrrelse forbundet med mæslinger-fåresyge-røde hunde-vaccinen? En CPEA-undersøgelse. *Autism Dev.* Dis. 2006, 36:299-316. Og Sandler, R., Kortvarig fordel ved oral vancomycinbehandling af regressiv autisme. *J. Child Neurol.* 2000;15:429-435. Og Parracho, H., Forskelle mellem tarmfloraen hos børn med autismespektrumforstyrrelser og hos raske børn. *Tidsskrift for Medicinsk Mikrobiologi.* 2005;54:987-991.

[20] Greenhalgh T., En kritisk vurdering af Wakefield m.fl.-artiklen. http://briandeer.com/mmr/lancet-greenhalgh .htm

21 Walker-Smith J., et al., Ileo-caecal lymfoid nodulær hyperplasi, ileo-colitis med regressiv adfærdsforstyrrelse og fødevareintolerance: en casestudie. *J. Paediatric gastroenterology and Nutrition.* 1997;25:Suppl 48:A31 Og Balzola. F., et al., Gavnlige adfærdsmæssige effekter af IBD-behandling og gluten/kaseinfri kost i en italiensk kohorte af patienter med autistisk enterokolitis fulgt over et år. *Gastroenterologi:2008;4:S1364.*

[22] Wakefield, A., Gastrointestinal komorbiditet, autistisk regression og mæslingeholdige vacciner: positiv genoptagelse af vaccinen og biologiske gradienteffekter. *Medical Veritas* 2006;3:796-802.

[23] Poling, J. og Poling, T., Vacciner, autisme og vores datter Hannah. *The New York Times.* 2008. Og Poling, J., et al., Udviklingsregression og mitokondriel dysfunktion hos et barn med autisme. *J Child Neurol,* 2006; 21(2):170–2. Og Oliveira, G., et al., Epidemiologi af autismespektrumforstyrrelser i Portugal: Prævalens, klinisk karakterisering og medicinske tilstande. Dev Med Child Neurol, 2007; 49(10):726–33. Og Reuters, Mitokondriel dysfunktion, vacciner og autisme: 1 ud af 50 børn i risiko. Pressemeddelelse 2008 [citeret 11. januar 2009]. Tilgængelig online på http://www.reuters.com/article/pressRe-lease/idUS188644+28-Mar-2008+PRN 20080328. Og Kirby, D., The next big autism bomb [Webnyhedsbrev] 2008 [citeret 6. januar 2009]. Tilgængelig online på http://www.huffington-post.com/david-kirby/the-next-big-autism-bombb93627.html?show+comment_id= 12157235. Og Elliot, H., et al., Patogene mitokondrielle DNA-mutationer er almindelige i den generelle befolkning. *Am J Human Genetics* 2008;83:254–60. Og Filipek, P., et al., Mitokondriel dysfunktion hos autistiske patienter med 15q inverteret duplikation. *Ann Neurol,* 2003; 53:801–4.

[24] Greenhalgh, T. Sådan læser du en artikel. BMJ 2001;326:106-106.

[25] DeLong, R., et al., Erhvervet reversibelt autistisk syndrom hos Akut encefalopatisk sygdom hos børn. *Børneneurologi.* 1981;38:191-194. Og Gillberg. C., Kort rapport: debut i 14-årsalderen af et typisk autistisk syndrom. En kasuistik om en pige med herpes simplex encephalitis. J. Aut. Dev. Dis. 1986;16:369-375. Og Shenoy, S., et al., Respons på steroidbehandling ved autisme sekundært til autoimmunt lymfo-proliferativt syndrom *J. Pædiatri* 2000;136:682-687.

26 Sundheds- og Socialforvaltningen vs. Bailey Banks. http://www.ageofautism.com/2009/02/why-is-the-media-ignoring-the-bailey-banks-autism-vaccine-decision.html

[27] Plesner, A., Gangforstyrrelser efter mæslinger, fåresyge, røde hunde vaccine. The Lancet 1995;345:316. Og Plesner A., et al., Gangforstyrrelser fortolket som cerebellar ataksi efter MMR-vaccination i 15-måneders alderen: et opfølgende studie. *Acta Paediatrica* 2000;89:58-63.

[28] Korrespondance: Walker-Smith, JA til Pegg, M. (formand) (Udvalg for Etisk Praksis). 11. november 1996.

[29] Stratton, K., et al., *Bivirkninger forbundet med barndommen Vacciner: Beviser for årsagssammenhæng.* 1994: National Academies Press.

[30] Wakefield, A., Enterokolitis hos børn med udviklingsforstyrrelser. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:2285-2295. Og Wakefield, A., Autistisk enterokolitis: Er det en histologisk enhed? Histopatologi 2006;50:380-384.

[31] Klage over Brian Deer og *Sunday Times* til Press Complaints Commission (se www.cryshame.org)

[32] Hjort, B. , "MMR-lægen Andrew Wakefield rettede dataene vedr. autisme," *Sunday Times.* 8. februar 2009

[33] Brown, A. & Fields D. Baby 411. Windsor Peak Press, Boulder, CO. 2004;12:245

Taksigelser: Min enorme taknemmelighed går til Dr. Carol Stott, PhD, og læserne af *The Autism File* for deres stoiske støtte.

GENOPTRYKT MED TILLADELSE © THE AUTISM FILE